

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-256183

(43)Date of publication of application : 13.09.1994

(51)Int.Cl. A61K 31/405
A61K 31/405
A61K 9/70
A61K 31/045

(21)Application number : 05-047882

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 09.03.1993

(72)Inventor : OKAMOTO RYUSUKE
YOSHIOKA TAKAKI
NAKAGAWA TAKASHI

(54) ANTIPHLOGISTIC SEDATIVE CATAPLASM

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a cataplasm sufficiently reduced in irritation to skin, excellent in tackiness and having good releasing properties of medicines.

CONSTITUTION: The antiphlogistic sedative cataplasm constituted by providing a cataplasm containing a tacky agent, medicines and an irritation-reducing agent on one side of a support is characterized in that these medicines are indomethacin and L-menthol and the irritation-reducing agent is at least one compound selected from a group consisting of a polyoxyalkylene glycol having 500-20000 molecular weight and forms a continuous phase in the tacky agent and the irritation-reducing agent is contained in an amount of 7-55wt%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.10.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3542814

[Date of registration] 09.04.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-256183

(43)公開日 平成 6 年(1994) 9 月13日

(51)Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/405	A B E	7431-4C		
	A A H	7431-4C		
9/70	3 4 1	9165-4C		
31/045		9283-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平5-47882

(22)出願日 平成 5 年(1993) 3 月 9 日

(71)出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号

(72)発明者 岡本 隆介

大阪府三島郡島本町百山 2-2

(72)発明者 吉岡 環

大阪府高槻市紺屋町 7-6

(72)発明者 中川 隆司

滋賀県大津市日吉台 1-2-3

(54)【発明の名称】 消炎鎮痛貼付剤

(57)【要約】

【構成】 支持体の片面に、粘着剤と薬物と刺激低減化剤とを含有した膏体層が設けられている貼付剤において、薬物がインドメタシンおよびL-メントールであり、刺激低減化剤がそれぞれ分子量500~20000を有するポリオキシアルキレングリコール、そのブロック共重合体およびこれらの誘導体よりなる群から選ばれた少なくとも1つであり、刺激低減化剤が粘着剤中で連続相を形成して7~55重量%含まれていることを特徴とする消炎鎮痛貼付剤である。

【効果】 皮膚刺激性を十分に低減し、かつ粘着性に優れ、加えて薬物の放出性が良好な貼付剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に、粘着剤と薬物と刺激低減化剤とを含有した膏体層が設けられている貼付剤において、薬物がインドメタシンおよびL-メントールであり、刺激低減化剤がそれぞれ分子量500～20000を有するポリオキシアルキレングリコール、そのブロック共重合体およびこれらの誘導体よりなる群から選ばれた少なくとも1つであり、刺激低減化剤が粘着剤中で連続相を形成して7～55重量%含まれていることを特徴とする消炎鎮痛貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、膏体層に薬物としてインドメタシンおよびメントールを含み、刺激低減化剤としてポリオキシアルキレングリコールを含む消炎鎮痛貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】消炎鎮痛治療を要する部位に貼付剤を貼る場合、時として長時間の貼付により皮膚刺激（本明細書全体を通して「皮膚刺激」なる用語は紅斑のことを意味する）が発生することがあり、回避困難な副作用の一つとして知られている。こうした皮膚刺激は、本発明者らの検討の結果、貼付剤の構成成分や薬物の有無および種類により程度の差はあるものの、一定時間以上の貼付によりほぼ不偏的に発生する可能性が極めて高いことが明らかになった。

【0003】この皮膚刺激の低減化対策として、従来いくつかの提案がなされてきた。例えば特開平2-96514および特開平2-115131では経皮吸収製剤に含有される薬物や薬物の吸収を促進させる吸収促進剤に起因して発生する皮膚刺激を軽減するために、特定の刺激低減化剤を用いることが報告されている。しかし、これらの方法は、薬物によって引き起こされる刺激を低減化するものに限られる。

【0004】一方、本発明者らは薬物や吸収促進剤などの刺激誘因物質となり得る成分を含まない、すなわち粘着剤のみからなる貼付剤について皮膚刺激性を検討したところ、一定時間以上の連続貼付によって、従来は安全であると思われていた貼付剤でさえ皮膚刺激を引き起こすことが明らかになった。したがって、上記のような刺激低減化剤の添加では、貼付剤の貼付によって発生する皮膚刺激の根本的な解決にはならない。

【0005】以上の経緯から、本発明者らは、より安全な治療用貼付剤を得るためには、粘着剤自体が有する刺激性を低減化する手段を検討する必要があるとの結論に至った。

【0006】このように粘着剤自体の刺激性を低減させる手段としては、従来から粘着剤に流動パラフィンなどの自着性のない油状成分を添加して貼付剤の粘着性を低下させ、剥離時の角質剥離を防ぐことにより皮膚刺激を

低減化させる方法が知られている。しかしこの方法による皮膚刺激の低減化には限度がある。すなわち、このような油状成分を過度に添加すると貼付剤の粘着性は極端に低下し、これを継続的に貼付することが不可能になる。

【0007】また、特開平1-287024および特開平2-212423では、経皮吸収製剤に自己支持性を付与すべく用いられている支持体として特定の多孔質物質よりなるものを用い、支持体に透湿性を付与することによって、貼付中の皮膚の蒸れを防ぎ、刺激を低減化させる方法が提案されている。しかし、これらの方法は支持体のみの透湿性を確保するだけにとどまり、膏体層の透湿性が支持体のそれよりも小さければその効果は期待できず、やはり充分な手段ではない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】以上のように、従来より貼付剤による皮膚刺激の低減化が切望され、その対策としていくつもの試みがなされてきたが、依然として、粘着剤自体が有する皮膚刺激性を根本的に解消することは困難であった。

【0009】この発明は上記の如き実情に鑑みてなされたもので、その目的は、医療用として、長時間の貼付に耐え、かつ粘着剤自体が有する皮膚刺激性が低減化された消炎鎮痛貼付剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】この発明は上記課題を解決すべく工夫されたもので、膏体層中に特定成分の連続相を形成させることにより、皮膚刺激性が低減化された消炎鎮痛貼付剤を提供することができるという知見を得て完成されたものである。

【0011】すなわち、この発明による消炎鎮痛貼付剤は、支持体の片面に、粘着剤と薬物と刺激低減化剤とを含有した膏体層が設けられている貼付剤において、薬物がインドメタシンおよびL-メントールであり、刺激低減化剤がそれぞれ分子量500～20000を有するポリオキシアルキレングリコール、そのブロック共重合体およびこれらの誘導体よりなる群から選ばれた少なくとも1つであり、刺激低減化剤が粘着剤中で連続相を形成して7～55重量%含まれていることを特徴とするものである。

【0012】経皮吸収製剤にポリオキシアルキレングリコールを添加した例として、特開昭61-22011および特開平4-77425などが挙げられるが、これらの発明はこの成分を薬物溶解剤として添加するに止まっている。したがって、膏体層中に連続相を形成させて初めて皮膚刺激性が低減されるというこの発明の技術思想は、上記公報記載の発明からは到底推考できないものである。

【0013】以下、この発明による消炎鎮痛貼付剤の構成成分および製造法について詳述する。

【0014】a) 薬物

この発明による消炎鎮痛貼付剤の薬物はインドメタシンおよびL-メントールである。

【0015】まず、インドメタシンは、1-(p-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルドール-3-酢酸(分子式 $C_{19}H_{16}ClNO_4$ 、分子量357.79)の化学名を有する優れた非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、慢性関節リュウマチ、変形性関節症を始め、各種の抗炎症患者または手術後の炎症の治療に広く施用されている。インドメタシンの含有量は治療効果を奏する範囲であれば特に限定はされないが、一般には膏体中に0.01~50重量%の範囲である。インドメタシンの含有量が過少であると消炎鎮痛効果が低く、過多であると薬物が膏体層上に析出し貼付性が低下する。好適な範囲は0.05~30重量%である。

【0016】また、L-メントールは、天然に広く存在する物質である。これは壮快な清涼感を与え、鎮痛、制痒作用を示す。L-メントールの含有量は膏体層中に0.001~10重量%ある。L-メントールの含有量が過少であると温感効果が低く、過多であると温感を通り越して痛みや皮膚刺激を発生する。L-メントールの含有量の特に好適な範囲は0.01~5重量%である。

【0017】b) 粘着剤

この発明による消炎鎮痛貼付剤の粘着剤は膏体層の主体をなすものであって、上記薬物との相溶性に優れ、かつ該製剤を常温で皮膚表面に長時間固定しうる粘着力を有するものであれば特に限定されない。好ましい粘着剤としては、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤などが例示される。

【0018】アクリル系粘着剤としては、特に、アルキル基の炭素数1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単独重合体または共重合体、あるいは上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

【0019】上記(メタ)アクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどが例示される。

【0020】上記官能性モノマーの例としては、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー、ピロリドン環を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチ

ル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどのヒドロキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α 、 β -不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸；フマル酸；クロトン酸などが例示される。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の(共)重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド、N-ブトキシメチルアクリルアミド、N-エトキシメチルアクリルアミドなどのN-アルコキシメチル(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミドなどが例示される。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノエチルアクリレートなどが例示される。ピロリドン環を有するモノマーとしてはビニルピロリドンなどが例示される。

【0021】上記以外の共重合性モノマーとしては、酢酸ビニル、ビニルアルコール、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなども使用できる。

【0022】(メタ)アクリル酸アルキルエステルの共重合体を製造するには、全共重合モノマー成分中に(メタ)アクリル酸アルキルエステルが50重量%以上含有されることが好ましい。(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合が50重量%未満であると、粘着剤が十分な粘着性を示さない。より好ましくは、(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合は60重量%以上である。

【0023】アクリル系粘着剤の製造用モノマー成分には、さらに必要に応じて多官能性モノマーが加えられ、上記モノマー成分と共重合される。この多官能性モノマーの添加により、生成する重合体間にごくわずかに架橋が生じ、それにより粘着剤の内部凝集力が増大する。そのため貼付された皮膚の性状や発汗量にほとんど無関係に貼付剤剥離時のいわゆる糊残り現象がほぼ解消せられる。しかも、この多官能性モノマーの添加は薬物の放出性や低皮膚刺激性には何ら悪影響を与えない。このような多官能性モノマーとしては、たとえば、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メタ)アクリレートなどが例示されるが、これに限定されない。より具体的には、ヘキサメチレングリコールやオクタメチレングリコールなどのポリメチレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート；ポリエチレングリコールやポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート；トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレートやグリセリントリ(メタ)アクリレートなどのトリ(メタ)アクリレート；およびペンタエリスリールテトラ(メタ)アクリレートなどのテトラ(メタ)

アクリレートが例示される。これら多官能性モノマーは2種以上を組み合わせ用いてもよい。多官能性モノマーは、粘着剤の製造に供される、多官能性モノマー以外の全モノマー100重量部に対し、0.005~0.5重量部の割合で使用される。多官能性モノマーの使用量が0.005重量部未満であると、架橋による内部凝集力向上の効果が小さく、また0.5重量部を超えると重合により得られる粘着剤がゲル化を起こし易く、薬物の拡散放出にも影響が現われる。

【0024】また、アクリル系粘着剤には、必要に応じてロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロンーインデン樹脂、石油系樹脂、テルペンーフェノール樹脂などの粘着性付与剤を添加してもよい。

【0025】アクリル系粘着剤を調製するには、通常、重合開始剤の存在下に所要のモノマーの溶液重合を行なう。ただし、重合形態はこれに限定されない。また重合反応条件は主としてモノマーの種類により適宜選定される。

【0026】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、スチレンーイソプレン系ブロック共重合体、スチレンーブタジエン系ブロック共重合体、ポリイソプレン、ポリブテン、ポリイソブチレン、エチレンー酢酸ビニル共重合体などのゴム弾性体100重量部に対し、たとえばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロンーインデン樹脂、石油系樹脂、テルペンーフェノール樹脂などの粘着性付与剤を20~200重量部、および必要に応じて、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソプレン、液状ポリアクリレートなどの軟化剤：酸化チタンなどの充填剤：ブチルヒドロキシトルエンなどの老化防止剤などを適量添加してなるものが使用される。

【0027】スチレンーイソプレン系ブロック共重合体およびスチレンーブタジエン系ブロック共重合体としては、スチレンーイソプレン・ブロック共重合体、スチレンーイソプレンースチレン・ブロック共重合体、スチレンーブタジエン・ブロック共重合体、スチレンーブタジエンースチレン・ブロック共重合体、スチレンーエチレンーブタジエンースチレン・ブロック共重合体などのスチレン系熱可塑性エラストマーが例示される。

【0028】粘着性付与剤の添加量がゴム弾性体100重量部に対し20重量部未満であると、粘着剤の内部凝縮力が大きく粘着力が不足し、逆に200重量部を超えると、粘着剤の内部凝縮力が小さく粘着剤が凝集破壊を起こす。

【0029】シリコン系粘着剤としては、ポリジメチルシロキサンなどを主成分とするものが使用される。

【0030】上記各粘着剤中には、可塑性剤；充填剤；老化防止剤などの配合剤が必要に応じて添加される。

【0031】c) 刺激低減化剤

この発明による貼付剤では、刺激低減化剤としてポリオキシアルキレングリコール、そのブロック共重合体また

はこれらの誘導体が使用される。ポリオキシアルキレングリコールは、炭素数2~4のオキシアルキレン単位の繰返し構造を有するものであって、具体的にはポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコールが例示され、ポリオキシアルキレングリコールのブロック共重合体としては、ポリオキシエチレングリコールーポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体が例示され、ポリオキシアルキレングリコールまたはそのブロック共重合体の誘導体としては、エチレンジアミンのポリオキシエチレングリコールーポリオキシプロピレングリコール・ブロック縮合体が例示される。これらの中でもポリオキシエチレングリコールーポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体およびエチレンジアミンのポリオキシエチレングリコールーポリオキシプロピレングリコール・ブロック縮合体が好適に用いられる。

【0032】ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびポリブチレングリコールとしては、それぞれ分子量500~20000を有するものが好ましく、分子量1000~6000のものがより好ましい。この分子量が500未満であると、粘着剤層の内部凝集力が過度に低下し、十分な粘着性が得られなかったり、剥離時に糊残りが生じたりする。逆に、この分子量が20000を超えると、刺激低減化剤の均一な混合が不可能であり、また粘着力が不足する。

【0033】ポリオキシエチレングリコールーポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体としては、分子量1000~20000を有するものが好ましく、分子量2000~17000のものがより好ましい。この分子量が1000未満であると、粘着剤層の内部凝集力が過度に低下し、十分な粘着性が得られなかったり、剥離時に糊残りが生じたりする。逆に、この分子量が20000を超えると、刺激低減化剤の均一な混合が不可能であり、また粘着力が不足する。

【0034】エチレンジアミンのポリオキシエチレングリコールーポリオキシプロピレングリコール・ブロック縮合体としては、分子量1000~30000を有するものが好ましく、分子量2000~10000のものがより好ましい。この分子量が1000未満であると、粘着剤層の内部凝集力が過度に低下し、十分な粘着性が得られなかったり、剥離時に糊残りが生じたりする。逆に、この分子量が30000を超えると、刺激低減化剤の均一な混合が不可能であり、また粘着力が不足する。

【0035】ポリオキシアルキレングリコール、そのブロック共重合体またはこれらの誘導体は、粘着剤中に7~55重量%の範囲で添加される。添加量が7重量%未満であると低刺激効果が期待できない。また添加量が55重量%を超えると粘着剤層の内部凝集力が過度に低下し、十分な粘着性が得られなかったり、剥離時に糊残りが生じたりする。

【0036】この発明による貼付剤では、ポリオキシアルキレングリコール、そのブロック共重合体またはこれらの誘導体は、粘着剤中で連続相を形成している。

【0037】d) 支持体

この発明による貼付剤の支持体としては、柔軟であるが貼付剤に自己支持性を付与し、かつ膏体層中の薬物の揮散や移行を防止する役目を果たすものが使用される。支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑化酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが例示される。これら素材はたとえば単層のシートないしフィルムや2枚以上の積層体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布として使用してもよい。支持体としては、皮膚面に対して追従性を有する素材よりなるものが好適に用いられ、特にポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体とのラミネートフィルムなどが好ましい。支持体の厚みは500 μ m以下、好ましくは5~100 μ mである。

【0038】また、支持体と膏体層との接着性を良好ならしめるために、支持体にコロナ処理、プラズマ放電処理を施したり、アンカーコート剤を塗布することもある。

【0039】e) 剥離紙

この発明による貼付剤は、使用時までその膏体層表面を保護するために通常はその貼付面に剥離紙を備えている。剥離紙としてはポリエチレンテレフタレートのフィルムをシリコン処理してなるものがよく用いられるが、これは限定的なものではない。剥離紙の厚みは1000 μ m以下、好ましくは30~200 μ mである。

【0040】f) 調製法

この発明による貼付剤の製法としては、通常の粘着テープの製造方法が適用できる。具体的には溶剤塗工法、ホットメルト塗工法などの代表的な方法や、電子線架橋による方法、エマルジョン塗工法などが例示される。

【0041】この発明による貼付剤を溶剤塗工法で製造するには、例えば、粘着剤、薬物および刺激低減化剤、さらに必要に応じて配合剤を適当な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体表面に直接塗布・乾燥し、厚み10~200 μ mの膏体層を形成する。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた膏体層を支持体に密着させてもよい。

【0042】膏体層の厚みは使用目的により異なるが、通常、10~200 μ mの範囲である。この厚みが10 μ mを下回ると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。厚みが200 μ mを上回ると支持体付近の膏体層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出性が低下する。

【0043】この発明による貼付剤をホットメルト法で塗工するには、例えば、粘着剤、薬物および刺激低減化剤、さらに必要に応じて配合剤を加えた後、これらを加熱溶融した後混合し、得られた溶融液を支持体表面に直接塗布した後冷却固化させることにより膏体層を形成する。この膏体層を剥離紙上に密着させ、貼付剤を得る。また、この溶融液を剥離紙上に塗布し、冷却固化後得られた膏体層を支持体に密着させてもよい。

【0044】膏体層の厚みは使用目的により異なるが、通常、10~1000 μ mの範囲である。膏体層の厚みが10 μ m未満であると、治療部位の保護効果が不十分であったり、必要量の薬物が含有されず、粘着性も不十分である。逆に、膏体層の厚みが1000 μ mを越えると、貼付剤の柔軟性が損なわれることがある。

【0045】

【作用】この発明による消炎鎮痛貼付剤は、皮膚刺激低減化剤としてポリオキシアルキレングリコール、そのブロック共重合体およびこれらの誘導体よりなる群から選ばれた少なくとも1つを添加し、粘着剤中で連続相を形成させたことにより、従来から問題とされてきた粘着剤自体に起因する皮膚刺激を顕著に低減させることができる。

【0046】上記刺激低減化剤が経皮刺激を低減させる作用機構は、確たるものではないが、つぎのように考えられる。

【0047】この発明で用いられる刺激低減化剤はいずれもこの発明で用いられる粘着剤に比較的良好な相溶性を示すポリマーである。一般に2種類のポリマーを混合すると、一方のポリマーに対する他方のポリマーの濃度がある値以上になった時点で、その混合系は海島構造をとることが知られている。このような海島構造の下では、海に当たるポリマーは連続相を形成しており、島に当たるポリマーは連続相を形成せず海に当たるポリマー中に点在した形をとっている。ここで、2つのポリマーの混合比がさらに特定の範囲内にあると、2つのポリマーがいずれも海構造をとり、共に連続相を形成する状態が存在することが考えられる。

【0048】すなわち、この発明による消炎鎮痛貼付剤は第1のポリマーである粘着剤と、第2のポリマーである刺激低減化剤、すなわちポリオキシアルキレングリコール、そのブロック共重合体およびこれらの誘導体よりなる群から選ばれた少なくとも1つとを混合し、この系における当該刺激低減化剤の濃度を7~50重量%とすることにより、この2つのポリマーが互いに海構造をとっていることが考えられる。

【0049】このことは後述する実施例に示した消炎鎮痛貼付剤の透湿度の測定結果から容易に推察できる。すなわち、この発明で用いられる粘着剤が固有に有する透湿度は0~約40g/cm²/24時間の範囲に含まれる。一方、この発明で用いられる刺激低減化剤が固有に

有する透湿度は、粘着剤のそれより明らかに高いものである。

【0050】比較例に示すように、当該刺激低減化剤の添加量が7重量%を下回ると、その貼付剤の透湿度は当該刺激低減化剤を添加しない貼付剤の透湿度と差がない。一方、当該刺激低減化剤の添加量が7重量%を超えると、透湿度は約100~約170g/cm²/24時間と顕著に高くなり、当該刺激低減化剤を添加しない貼付剤と有意な差を示す。したがって、この状況では添加した刺激低減化剤が粘着剤層中で連続相を形成していると判断される。

【0051】また、当該刺激低減化剤はそれ自体では粘着性を有しないが、この発明による消炎鎮痛貼付剤は、当該刺激低減化剤を添加しない貼付剤と比較して、膏体層の凝集力、粘着性について何ら遜色がないものである。第1のポリマーである粘着剤も連続相を形成していると判断される。

【0052】このように、粘着剤として良好な粘着性を確保した上で高い透湿性を有する連続相を形成させることにより、長時間にわたる貼付中の皮膚の発汗に伴う水分を透湿性に富む連続相を介して外界に逃がすことができ、貼付に伴う皮膚の過度の蒸れを極力抑えることができる。また、分泌された汗に含まれる塩類あるいは皮脂を効果的に連続相中に取り込むことにより、貼付に伴う皮膚のpHの過度の低下を抑えることができる。とも考えられる。

【0053】以上の作用により、この発明による消炎鎮痛貼付剤は、長時間の貼付による皮膚の生理現象の妨げを最小限にとどめることができ、その結果として従来の貼付剤で問題であった粘着剤自体に起因する皮膚刺激性を顕著に改善することが可能になった。

【0054】

【実施例】つぎに、この発明を具体的に説明するために、この発明の一例を示す実施例およびこれとの比較例をいくつか挙げ、さらに得られた各製剤の性能試験結果を示す。

【0055】(a) 消炎鎮痛貼付剤の調製

実施例1

1) 粘着剤の調製

スチレン-イソプレン-スチレン・ブロック共重合体 (SIS; カリフレックスTR1107; シェル化学社製) 16重量部、ポリブテン (平均分子量1350; 日本石油社製) 5重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP90; 荒川化学社製) 36.5重量部、流動パラフィン42.5重量部およびブチルヒドロキシトルエン0.6重量部の各粘着成分を混合槽内で窒素置換下、150℃に加熱し、溶解混合した。こうして、粘着剤を調製した。

【0056】II) 塗工液の調製

上記粘着剤87.05重量部、刺激低減化剤としてポリ

オキシエチレングリコール-ポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体 (プルロニックF68; 旭電化社製) 10重量部、薬物としてL-メントール0.15重量部および粘着剤中で飽和溶解度となるようにインドメタシン2.8重量部の各成分を混合槽内で窒素置換下、120℃に加熱し、溶解混合した。こうして、刺激低減化剤と薬物を配合した塗工液を調製した。

【0057】III) 貼付剤の調製

120℃に加熱、溶解した上記塗工液を、厚さ25μmのポリエチレンテレフタレート (PET) フィルムをシリコン処理してなる剥離紙上に、ホットメルトコーター (メルテックス社製) を用いて膏体層の厚さが100μmになるように展延し、ついで、ポリエステル不織布よりなる支持体を膏体層の貼付面に密着させた。こうして消炎鎮痛貼付剤を得た。

【0058】実施例2

実施例1の工程II) において、粘着剤74.55重量部、ポリオキシエチレングリコール-ポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体 (プルロニックF68) 20重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン5.3重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0059】実施例3

実施例1の工程II) において、粘着剤62.05重量部、ポリオキシエチレングリコール-ポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体 (プルロニックF68) 30重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン7.8重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0060】実施例4

実施例1の工程II) において、粘着剤37.05重量部、ポリオキシエチレングリコール-ポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体 (プルロニックF68) 50重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン12.8重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0061】実施例5

実施例1の工程II) において、粘着剤76.55重量部、ポリオキシエチレングリコール-ポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体 (プルロニックF68) 10重量部、ポリエチレングリコール4000 (マクロゴール4000; 関東化学社製) 10重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン3.3重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0062】実施例6

実施例1の工程II)において、粘着剤76.95重量部、ポリオキシエチレングリコール-ポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体(プルロニックF68)10重量部、ポリプロピレングリコール2000(和光化学社製)10重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン2.9重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0063】実施例7

実施例1の工程II)において、粘着剤78.55重量部、ポリエチレングリコール4000(マクロゴール4000)20重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン1.3重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0064】実施例8

実施例1の工程II)において、粘着剤78.95重量部、ポリエチレングリコール4000(マクロゴール4000)10重量部、ポリプロピレングリコール200010重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン0.9重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0065】比較例1

実施例1の工程II)において、粘着剤のみよりなる塗工液を用いたこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0066】比較例2

実施例1の工程II)において、粘着剤99.55重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン0.3重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0067】比較例3

実施例1の工程II)において、粘着剤93.25重量部、ポリオキシエチレングリコール-ポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体(プルロニックF68)5重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン1.6重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0068】比較例4

実施例1の工程II)において、粘着剤24.55重量部、ポリオキシエチレングリコール-ポリオキシプロピレングリコール・ブロック共重合体(プルロニックF68)60重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン15.3重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0069】比較例5

実施例1の工程II)において、粘着剤36.55重量部、ポリエチレングリコール4000(マクロゴール4000)60重量部、L-メントール0.15重量部およびインドメタシン3.3重量部の各成分を用いて塗工液を調製したこと以外、実施例1と同様の操作によって消炎鎮痛貼付剤を調製した。

【0070】比較例6

消炎鎮痛貼付剤の代わりにインドメタシン含有パップ剤(カトレップ;住友製薬製)を用いた。

【0071】(b)消炎鎮痛貼付剤の性能評価

実施例および比較例で得られた各消炎鎮痛貼付剤について、下記の項目における性能を調べた。

【0072】I)ヒト皮膚刺激性試験

6.25cm²(2.5×2.5cm)の消炎鎮痛貼付剤の試験片を剥離紙の除去後、5人の自発的被験者(健康人、男性)の胸部に貼付し、48時間後これを剥離した。消炎鎮痛貼付剤の剥離30分後、24時間後および48時間後に、試験片剥離部位の紅斑状態を目視で観察した。紅斑の程度は下記の0~4の5段階の判定貼付準で評価した。なお、この試験において、浮腫および痂皮の形成は認められなかった。

【0073】0…紅斑なし

1…かろうじて識別でき軽度の紅斑

2…明らかな紅斑

3…中程度の紅斑

4…深紅色の強い紅斑

5人の被験者における評点の平均値を各消炎鎮痛貼付剤の皮膚刺激指数とした。

【0074】II)ヒト皮膚移行性試験

6.25cm²(2.5×2.5cm)の消炎鎮痛貼付剤の試験片を剥離紙の除去後、5人の自発的被験者(健康人、男性)の胸部に貼付し、48時間後これを剥離して回収し、この試験片中のインドメタシン残存量を下記の方法で定量し、消炎鎮痛貼付剤の当初の薬物含量と試験後の残存量の差を48時間の皮膚移行量とした。

【0075】膏体層中の薬物の定量は以下の方法で行った。すなわち、6.25cm²(2.5×2.5cm)の消炎鎮痛貼付剤を一定量のジフェニルを含むテトラヒドロフラン30mlで抽出処理した。この上澄を採取し、高速液体クロマトグラフィーを用いて、内部標準法により膏体層中のインドメタシンを定量した。

【0076】III)消炎鎮痛貼付剤の透湿度試験

JIS Z 0208「防湿包装材料の透湿度試験方法(カップ法)」に準じ、5枚の試験片を調製した。試験片をセットしたカップを温度40℃、相対湿度90%の恒温恒湿槽内に24時間放置し、質量増加分を24時間当たりの透湿度とした。

【0077】IV)消炎鎮痛貼付剤の粘着性試験

6.25cm²(2.5×2.5cm)の消炎鎮痛貼付剤の試験片を剥離紙の除去後、5人の自発的被験者(健

常人、男性)の胸部に貼付し、試験片の剥離時の抵抗力および剥離後の皮膚への糊残りなどについて官能試験を行った。粘着性の程度は下記の3段階の判定貼付準で評価した。

【0078】○…剥離時に十分な抵抗力があり、皮膚が引っ張られる感じがある。

【0079】△…剥離時の抵抗力が不十分であり、皮膚

が引っ張られる感じが無い。

【0080】×…剥離時の抵抗力がなく、糊残りが生じる場合がある。

【0081】上記試験I)～IV)の結果を表1にまとめて示す。

【0082】

【表1】

	IM含量 重量%	IM含量 重量%	PU含量 重量%	MC含量 重量%	PP含量 重量%	皮膚刺激 指数	皮膚移行量 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	透湿度 g/cm^2	粘着性
実施例1	2.8	0.15	10	0	0	0.8	52.0	117.6	○
実施例2	5.3	0.15	20	0	0	0.0	470.5	135.0	○
実施例3	7.8	0.15	30	0	0	0.0	526.8	153.6	○
実施例4	12.8	0.15	50	0	0	0.0	660.3	162.4	○
実施例5	3.3	0.15	10	10	0	0.8	83.3	118.9	○
実施例6	2.9	0.15	10	0	10	0.0	156.7	120.7	○
実施例7	1.3	0.15	0	20	0	0.6	59.8	104.5	○
実施例8	0.9	0.15	0	10	10	0.2	39.9	102.1	○
比較例1	0.0	0.00	0	0	0	1.2	0.0	20.1	○
比較例2	0.3	0.15	0	0	0	1.4	207.6	26.1	○
比較例3	1.6	0.15	5	0	0	0.8	50.5	38.6	○
比較例4	15.3	0.15	60	0	0	0.0	703.2	162.0	△
比較例5	3.3	0.15	0	60	0	0.2	92.8	133.1	△
比較例6	0.5	0.15	0	0	0	0.4	169.3	—	×

IM: インドメタシン

LM: L-メントール

PU: プルロニックF68

MC: マクロゴール4000

PP: ポリプロピレングリコール2000

—: 測定せず

上記表から明らかなように、この発明の範囲に属する実施例の消炎鎮痛貼付剤は、従来のパップ剤と比較して何ら遜色のない薬物移行性を有すると共に、貼付剤として良好な粘着性を示し、これらを満足させた上で透湿度の大きさと良く対応して皮膚刺激性が極めて低い、貼付剤として理想的な消炎鎮痛貼付剤であることが認められる。

【0083】

【発明の効果】この発明による消炎鎮痛貼付剤は以上の如く構成されているので、この貼付剤を皮膚あるいは粘膜に貼付した場合、皮膚刺激性を十分に低減し、かつ粘着性に優れ、加えて薬物の放出性が良好な貼付剤を提供することができる。